

München, 1960.

**Untersuchungen zur Frage der Wirksamkeit neuerer,  
gefäßaktiver Stoffe auf das Blutstromvolumen  
im Versorgungsgebiet obliterierter Extremitätenarterien**

**Roland Paloncy**



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München  
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

---

**Untersuchungen zur Frage der Wirksamkeit neuerer,  
gefäßaktiver Stoffe auf das Blutstromvolumen  
im Versorgungsgebiet obliterierter Extremitätenarterien**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
in der gesamten Medizin

verfaßt

und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität  
zu München

vorgelegt von

Roland Paloncy

aus

Mainburg/Ndby.

München 1960

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

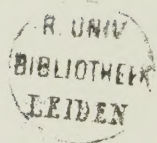
Referent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 7. 1960

## INHALT

|                                                               | Seite |
|---------------------------------------------------------------|-------|
| Einführung . . . . .                                          | 5     |
| Methode . . . . .                                             | 6     |
| Die zu untersuchenden Substanzen und ihre Pharmakologie . . . | 8     |
| Unsere Ergebnisse . . . . .                                   | 9     |
| Vergleichende Untersuchungen . . . . .                        | 14    |
| Zusammenfassung . . . . .                                     | 16    |
| Literatur . . . . .                                           | 19    |



## **Untersuchungen zur Frage der Wirksamkeit neuerer, gefäßaktiver Stoffe auf das Blutstromvolumen im Versorgungsgebiet obliterierter Extremitätenarterien**

Die obliterierenden Gefäßerkrankungen, bei denen es durch organische Gefäßwandveränderungen zu Lumeneinengungen und zu Gefäßverschlüssen kommt, haben in den letzten Jahrzehnten ganz erheblich zugenommen. Dabei wird in der Regel eine entzündliche Verlaufsform als Thrombangitis oder Endangitis obliterans von den mehr degenerativen, zu Obliterationen führenden Formen der Arteriosklerose und Atheromatose unterschieden. Aus pathologisch-anatomischer und klinischer Sicht spricht jedoch sehr viel dafür, daß diese Krankheiten eine nosologische Einheit darstellen. Wir haben deshalb bei den von uns untersuchten Patienten nicht zwischen Endangitis obliterans und obliterierender Arteriosklerose getrennt, sondern vielmehr Wert darauf gelegt, daß bei der Prüfung der in Frage kommenden Substanzen die Versuchspersonen gesicherte arterielle Verschlüsse vor jenen Geweben hatten, deren Blutstromvolumen gemessen wurde.

Jede konservative Behandlung arterieller Verschußkrankheiten hat, soweit sie die Symptome bessern oder beseitigen will, zum Ziel, die arteriellen Einstrombedingungen zu bessern. Ein arterieller Gefäßverschluß wird durch Kollateralarterien überbrückt. Der physiologische Reiz für die funktionelle und schließlich strukturelle Weitung der Kollateralarterien ist nach den Untersuchungen von Hess, Schoop und Rau u. a. das gesteigerte Stromzeitvolumen, das durch die Kollateralen fließt. Eine Behandlungsmaßnahme ist dann als wirksam zu beurteilen, wenn es ihr gelingt, möglichst lange eine möglichst große Steigerung des Stromvolumens durch die Kollateralen zu provozieren. Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, neuere Stoffe auf ihre Wirksamkeit auf das Blutstromzeitvolumen im Versorgungsgebiet obliterierter Arterien zu untersuchen. Es wird vielfach und immer wieder behauptet, daß Allgemeinapplikation, also intravenöse, intramuskuläre oder perorale Anwendung gefäßweiternder Stoffe zu einer Erhöhung des Blutstromvolumens auch im Versorgungsgebiet obliterierter Arterien führt. Nach den Untersuchungen von Hess ist jedoch gerade das Gegenteil der Fall. In der Mehrzahl der von diesem Autor durchgeführten Untersuchungen ist es unter der Wirkung der verschiedensten Vasodilantien bei systemischer Anwendung derselben zu einer Verminderung des Blutstromvolumens in Geweben distal von obliterierten Gefäßen gekommen, und

in den wenigen Fällen, in denen eine Zunahme des Blutstromvolumens festgestellt werden konnte, war diese Menge so gering, daß sie therapeutisch nicht ins Gewicht fiel.

Allein die intraarterielle Anwendung geeigneter Vasodilantien ist in der Lage, regelmäßig eine lokale Blutstromvolumensteigerung zu provozieren. Die Wirksamkeit einer Reihe von Vasodilantien wurde von Hess und Mitarbeitern bereits nachgewiesen. In Fortführung dieser Arbeiten soll in der vorliegenden Untersuchung der Effekt intraarterieller Anwendung von Adenin, Laevadenyl, PAX, NKB, Urografin und Li-quemin Roche geprüft werden.

### *Methode:*

Es gibt beim Menschen derzeit nur eine Methode, mit der es möglich ist, laufende quantitative Bestimmungen des Blutstromvolumens in Extremitätensegmenten durchzuführen. Dies ist die Venenstauungsplethysmographie, die Brody und Russel (1905) sowie Hewlett und van Zwaluwenburg (1909) im Prinzip erstmals angegeben haben. Diese Forscher und in der Folgezeit Grant und Pearson (1938), sowie Abramson (1939) und Barcroft und Mitarbeiter haben gezeigt, daß es möglich ist, durch Messungen der Volumzunahme eines Organes oder Gliedabschnittes während kurzdauernder Blockade des venösen Blutstromes aus diesem quantitative Aussagen über den Blutstrom in diesen Geweben zu machen. Die Volumenzunahme einer Hand, eines Fußes, eines Unterarmes oder einer Wade setzt sofort nach einer venösen Stauung ein und ist über mehrere Pulsschläge linear, weil das Venenbett in der Lage ist, eine größere Blutfülle aufzunehmen, ohne daß der Druck darin ansteigt. Erst wenn es zum venösen Druckanstieg kommt, biegt die Kurve der Volumenzunahme zur Horizontalen um. Aus der Volumenzunahme in der Zeiteinheit errechnet sich dann das Blutstromvolumen, das in ml/100 ml Gewebe/min. angegeben wird.

Bei den Untersuchungen dieser Arbeit wurde der von Hess konstruierte Venenstauungsplethysmograph verwandt. Dieser besteht aus einem Plexiglasrohr von 18 cm lichter Weite und einer Länge von 15 cm. In den Plethysmographenzylinder ist eine röhrenförmig geklebte Gummimanschette eingelegt und mit ihren Enden um das Plexiglasrohr herumgeschlagen. Die Gummimanschette ist um den doppelten Durchmesser des Plexiglasrohres länger als dieses. Durch den Umschlag des Gummirohres auf das Plexiglasrohr entsteht zwischen Plexiglas und Gummi ein wasserdicht abgeschlossener Raum, der von unten durch eine Bohrung im Plexiglaszylinder mit Wasser aufgefüllt werden kann. Im Scheitel des konischen Plexiglasrohres ist oben ein etwa 20 cm langes Steigrohr von ungefähr 1,5 cm Durchmesser eingelassen. Das Plethysmographenrohr ist auf einem fahrbaren Metalltisch beweglich befestigt.

Der Gliedabschnitt, dessen Durchblutung gemessen werden soll, wird in die Lichtung des Plethysmographen eingeführt, dieser dann aus einem 3,5 l fassenden, heizbaren, graduierten Glaszylinder von unten her mit Wasser von 32° C bis zur Nullmarke des Steigrohres gefüllt. Bei dieser Temperatur werden nach eingehenden Untersuchungen am ehesten störende Hautreize vermieden. Die Gummimanschette wird durch den Druck des Wassers an das Glied im ganzen Umfang fest angepreßt und so vermieden, daß ein toter Raum entsteht. An den Enden des Rohres verhindert auf beiden Seiten eine verstellbare Blendenvorrichtung das Vorquellen der Gummimanschette, die sich vielmehr auch an der Blende überall fest anlegt. Da das gesamte Volumen des Plethysmographen bekannt ist und konstant bleibt, läßt sich leicht aus der Menge des zur Füllung benötigten Wassers, die am Glaszylinder direkt abgelesen werden kann, das Volumen des inliegenden Gliedabschnittes errechnen. Jede Volumenänderung dieses Gliedes ist an den Bewegungen des Flüssigkeitsspiegels im Steigrohr zu sehen und nach vorheriger Eichung des Systems zu messen.

In unserem Fall haben wir Messungen nur an der Wade unserer Patienten durchgeführt. Zur Untersuchung des Blutstromvolumens in der Wade wird der Unterschenkel des flachliegenden Patienten in den Plethysmographen eingeführt. Während der Plethysmograph dann aus dem Wasservorratsbehälter gefüllt wird, wird am Unterschenkel unmittelbar distal und proximal vom Plethysmographenrohr je eine entsprechend angepaßte Blutdruckmanschette angelegt. Zur Untersuchung des Ruheblutstromvolumens wird zunächst die distale Manschette übersystolisch aus einem ebenfalls am Metalltisch montierten Sauerstoffgerät mit Spezialreduzierventil aufgeblasen und damit der distal vom Plethysmographenrohr gelegene Gliedabschnitt von der Durchblutung ausgeschaltet. Eine Minute später wird aus demselben Sauerstoffgerät die proximale Manschette für etwa 10 sec. auf 60 mm Hg rasch aufgeblasen, wobei ein dazwischengeschaltetes Überdruckventil für konstanten Druck sorgt. Dadurch wird nur der venöse Rückstrom blockiert, während der arterielle Bluteinstrom unbehindert bleibt.

Mit jedem Pulsschlag steigt der Flüssigkeitsspiegel im Steigrohr des Plethysmographen stufenweise an. Dieser Anstieg wird mit Hilfe eines Kymographen registriert, wobei ein Diagramm entsteht, das die Volumenzunahme (Ordinate) mit der Zeit (Abszisse) aufzeigt. Durch Anlegen einer Tangente an die Ordinate läßt sich die Volumenzunahme in der Zeit geometrisch darstellen und nach Eichung des Systems in ml daraus berechnen. Zur Vereinfachung der Berechnung der Volumenzunahme in 1 Minute stellten wir die Volumenzunahme in 6 Sekunden

geometrisch dar. Das Blutstromvolumen in 100 ml Gewebe/min. errechnet sich dann nach der einfachen Formel:

$$\frac{\text{Volumenzunahme in 6 sec. (ml)} \times 10 \times 100 \text{ (ml)}}{\text{Gliedvolumen (ml)}}$$

Es wird jeweils über 5 Minuten alle 30 Sekunden eine Messung gemacht und bis zur nächsten Meßserie 5 Minuten pausiert. Ungenauigkeiten der einzelnen Messungen werden durch die Vielzahl der Messungen ausgeglichen.

### *Die zu untersuchenden Substanzen und ihre Pharmakologie*

#### *Adenylverbindungen*

Das Adenylsäuresystem spielt im gesamten Stoffwechsel eine wesentliche Rolle. Die Adenylverbindungen sind ihrem chemischen Aufbau nach Nukleotide und Nukleoside. Ein Nukleotid ist eine Verbindung einer Purin- oder Pyrimidinbase mit den Kohlehydraten Ribose oder Desoxyribose, die ihrerseits mit Phosphorsäure verestert sind. Nach Abspaltung der Phosphorsäure bleibt eine aus Base und Kohlhydrat bestehende Verbindung, ein Nukleosid.

In der vorliegenden Arbeit soll die Gefäßwirksamkeit der Adeninverbindungen Adenosintriphosphorsäure (ATP), Adenosindiphosphorsäure (ADP) und Adenin (ADN) untersucht werden. Gleichzeitig soll noch ein Gemisch aus verschiedenen Nukleotiden zur Untersuchung kommen, das als Laevadenyl im Handel ist. Es handelt sich dabei um eine Mischung von ATP, ADP und AMP (Adenosinmonophosphorsäure) in 20%iger Fruktoselösung.

Die von Drury und Szent-Györgyi erstmals im Tierversuch geprüfte pharmakologische Wirkung der Adenylverbindungen ergab eine starke periphere Vasodilatation und Koronargefäßerweiterung, eine Bradykardie, eine rasch vorübergehende Blutdrucksenkung und eine Lähmung der Darmmuskeln, also deutlich vagotrope Wirkungen, sowie Veränderungen im weißen Blutbild. Für unsere Frage interessiert in erster Linie die Wirkung auf die Gefäße. Nach den Untersuchungen von Drury und Szent-Györgyi werden vor allem die Arteriolen und Kapillaren erweitert und der Tonus des gesamten arteriellen Systems gesenkt. Der Angriffspunkt der Adenylkörper an den Gefäßen ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Wahrscheinlich wirken sie unmittelbar auf die kontraktile Elemente der Gefäßwand, weil auch Gefäße, wie die der Placenta, die nicht innerviert sind, durch Adenylverbindungen erweitert werden.

#### *PAX*

Dieses Präparat ist ein Organextrakt, der nach den Angaben der Herstellerfirma eine ATP-ähnliche Wirkung haben soll.

## NKB

NKB ist ein eiweißfreier Extrakt aus hämolysiertem Vollblut und Organen junger Kälber mit hoher RES-Aktivität. Im Vordergrund seiner Wirkung soll eine sehr erhebliche Atmungssteigerung im intermediären Stoffwechsel stehen, die auf eine Verbesserung der Sauerstoffutilisation zurückzuführen sein soll.

## *Urografin*

Urografin ist ein tri-jodiertes Röntgenkontrastmittel, das nicht nur zur Darstellung der ableitenden Harnwege sondern auch zur Angiographie bevorzugt verwendet wird. In der Angiographie wird eine 76%ige Lösung rasch intraarteriell injiziert. Dabei kommt es zu Brennen und Schmerzen einige Sekunden nach der Injektion und objektiv zu einer Rötung der Haut. Es ist jedoch noch nicht am Menschen geprüft worden, in welchem Ausmaß das Blutstromvolumen durch dieses und andere Röntgenkontrastmittel verändert wird.

## *Heparin (Liquemin Roche)*

Liquemin Roche ist reines Heparin, das neben seiner blutgerinnungshemmenden und lipämischen Serum klärenden Eigenschaft auch noch eine vasodilatierende Wirkung haben soll, die in ihrem Ausmaß ebenfalls beim Menschen noch nicht quantitativ bestimmt ist.

## *Unsere Ergebnisse*

In früheren Untersuchungen (Hess) konnte mit der venenstauungsplethysmographischen Methode bereits nachgewiesen werden, daß die intravenöse Injektion von Adenylverbindungen keinen wesentlichen Einfluß auf das Blutstromvolumen im Versorgungsgebiet obliterierter Arterien hat. Es wurde deshalb darauf verzichtet, diese Untersuchungen mit den zur Frage stehenden Adenylverbindungen noch einmal zu wiederholen. Durch die gleichen Untersuchungen ist auch bereits erwiesen, daß die Adenosintriphosphorsäure (ATP) bei intraarterieller Injektion maximale gefäßerweiternde Wirkung hat. Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, den Wirkstoff von Adenosindiphosphorsäure und Adenin im Vergleich zur ATP-Wirkung zu untersuchen. Es wurden deshalb diese Substanzen jeweils in gleicher Menge in der Zeiteinheit infundiert und dabei der Effekt der einzelnen Dosen auf das Blutstromvolumen in der Wade gemessen.

Tabelle I gibt das Ergebnis der vergleichenden Untersuchungen zwischen ATP und ADP wieder:

Tabelle I

| Patient | Injizierte Substanz | Ruheblutstrom<br>(Mittelwert)<br>ml/100 ml Gew./min | Max. wert<br>währ. d. Inj. | Zunahme<br>in ml | Zunahme<br>in % |
|---------|---------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|
| T.      | ATP                 | 2,4                                                 | 33,9                       | 31,5             | 1313            |
|         | 2 mg/min            |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ADP                 |                                                     | 22,3                       | 19,9             | 829             |
|         | 2 mg/min            |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ATP                 |                                                     | 28,0                       | 25,6             | 1067            |
|         | 1,2 mg/min          |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ADP                 |                                                     | 17,6                       | 15,2             | 630             |
|         | 1,2 mg/min          |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ATP                 |                                                     | 16,9                       | 14,5             | 604             |
|         | 0,8 mg/min          |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ADP                 |                                                     | 12,0                       | 9,6              | 400             |
|         | 0,8 mg/min          |                                                     |                            |                  |                 |
| T.      | ATP                 |                                                     | 10,9                       | 8,5              | 355             |
|         | 0,48 mg/min         |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ADP                 |                                                     | 9,2                        | 6,8              | 282             |
|         | 0,48 mg/min         |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ATP                 | 2,1                                                 | 26,3                       | 24,2             | 1150            |
|         | 1,2 mg/min          |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ADP                 |                                                     | 18,4                       | 16,3             | 679             |
|         | 1,2 mg/min          |                                                     |                            |                  |                 |
| T.      | ATP                 |                                                     | 18,4                       | 16,3             | 679             |
|         | 0,48 mg/min         |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ADP                 |                                                     | 9,2                        | 7,1              | 338             |
|         | 0,48 mg/min         |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ATP                 | 3,0                                                 | 36,3                       | 33,3             | 1110            |
|         | 1,2 mg/min          |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ADP                 |                                                     | 30,4                       | 27,4             | 910             |
|         | 1,2 mg/min          |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ATP                 |                                                     | 32,0                       | 29,0             | 970             |
|         | 0,48 mg/min         |                                                     |                            |                  |                 |
|         | ADP                 |                                                     | 23,3                       | 20,3             | 677             |
|         | 0,48 mg/min         |                                                     |                            |                  |                 |

Die Tabelle II gibt die vergleichenden Untersuchungen der Wirkung von ATP- und Laevadenylinfusionen wieder:

Tabelle II

| Patient | Injizierte Substanz                  | Ruheblutstrom<br>(Mittelwert)<br>ml/100 ml Gew./min | Max. wert<br>währ. d. Inj. | Zunahme<br>in ml | Zunahme<br>in ‰ |
|---------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|
| T.      | ATP<br>2 mg/min                      | 2,4                                                 | 33,9                       | 31,5             | 1313            |
|         | Laevadenyl c.<br>ATP<br>0,53 mg/min  |                                                     | 11,6                       | 9,2              | 383             |
|         | ATP<br>1,2 mg/min                    |                                                     | 28,0                       | 25,6             | 1067            |
|         | Laevadenyl c.<br>ATP<br>0,33 mg/min  |                                                     | 8,5                        | 6,1              | 257             |
|         | ATP<br>0,8 mg/min                    |                                                     | 16,5                       | 14,1             | 588             |
|         | Laevadenyl c.<br>ATP<br>0,24 mg/min  |                                                     | 8,8                        | 6,4              | 263             |
|         | ATP<br>0,48 mg/min                   |                                                     | 10,9                       | 8,5              | 355             |
|         | Laevadenyl c.<br>ATP<br>0,144 mg/min |                                                     | 8,1                        | 5,7              | 238             |

In Tabelle III sind unsere Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen zwischen der Wirksamkeit intraarterieller ATP- und Adenin-Infusionen aufgezeichnet.

Tabelle III

| Patient | Injizierte Substanz | Ruheblutstrom<br>(Mittelwert)<br>ml/100 ml Gew /min | Max. wert<br>währ. d. Inj. | Zunahme<br>in ml | Zunahme<br>in % |
|---------|---------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|
| T.      | ATP                 |                                                     |                            |                  |                 |
|         | 2 mg/min            | 2,1                                                 | 27,3                       | 25,2             | 1200            |
|         | Adenin              |                                                     |                            |                  |                 |
|         | 5,3 mg/min          |                                                     | 22,2                       | 20,1             | 910             |
|         | ATP                 |                                                     |                            |                  |                 |
|         | 1,2 mg/min          |                                                     | 26,3                       | 24,2             | 1150            |
|         | Adenin              |                                                     |                            |                  |                 |
|         | 3,3 mg/min          |                                                     | 7,1                        | 5,0              | 238             |
|         | ATP                 |                                                     |                            |                  |                 |
|         | 0,8 mg/min          |                                                     | 31,3                       | 29,2             | 1390            |
|         | Adenin              |                                                     |                            |                  |                 |
|         | 2,4 mg/min          |                                                     | 7,1                        | 5,0              | 238             |
|         | ATP                 |                                                     |                            |                  |                 |
|         | 0,48 mg/min         |                                                     | 18,4                       | 16,3             | 776             |
|         | Adenin              |                                                     |                            |                  |                 |
|         | 1,44 mg/min         |                                                     | 6,1                        | 4,0              | 190             |

Die Tabelle IV gibt die durchschnittliche prozentuale Steigerung des Blutstroms mit gewichtsgleichen Dosen der verschiedenen Adenylverbindungen bei intraarterieller Infusion wieder.

Tabelle IV

| Patient | Injizierte Substanz | Ruheblutstrom (Mittelwert) ml/100 ml Gew./min | Max. wert währ. d. Inj. | Zunahme in ml | Zunahme in % |
|---------|---------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|---------------|--------------|
| T.      | ATP                 |                                               |                         |               |              |
|         | 2 mg/min            | 2,4                                           | 33,9                    | 31,5          | 1313         |
|         | ADP                 |                                               |                         |               |              |
|         | 2 mg/min            |                                               | 22,3                    | 19,9          | 829          |
|         | Adenin              |                                               |                         |               |              |
|         | 2,4 mg/min          | 2,1                                           | 7,1                     | 5,0           | 238          |
|         | ATP                 |                                               |                         |               |              |
|         | 1,2 mg/min          | 2,4                                           | 28,0                    | 25,6          | 1067         |
|         | ADP                 |                                               |                         |               |              |
|         | 1,2 mg/min          |                                               | 17,6                    | 15,2          | 630          |
|         | Adenin              |                                               |                         |               |              |
|         | 1,44 mg/min         | 2,1                                           | 6,1                     | 4,0           | 190          |
|         | ATP                 |                                               |                         |               |              |
|         | 0,48 mg/min         | 2,4                                           | 10,9                    | 8,5           | 355          |
|         | ADP                 |                                               |                         |               |              |
|         | 0,48 mg/min         |                                               | 9,2                     | 6,8           | 282          |
|         | Laevadenyl c.       |                                               |                         |               |              |
|         | ATP                 |                                               |                         |               |              |
|         | 0,53 mg/min         |                                               | 11,6                    | 9,2           | 383          |

*Diskussion der Untersuchungen der Wirksamkeit von Adenylverbindungen auf das Blutstromvolumen im Versorgungsgebiet obliterierter Arterien bei intraarterieller Infusion.*

Die Untersuchungen ergeben deutlich, daß die durch Adenylverbindungen provozierte Hyperämie von der Dosis abhängig ist. Das Maximum der Wirkung liegt bei ATP zwischen 1 und 2 mg/min. Mit Reduzierung der Dosis nimmt das Blutstromvolumen deutlich ab.

Durch Lösung der ATP in Fruktose ist eine Steigerung der vasodilatierenden Wirkung der ATP nicht zu erreichen.

Gleiche Dosen ADP haben gegenüber ATP nur 63% der Adenosintriphosphorsäurewirkung.

Die Wirkung von Adenin beträgt nur 16% der ATP-Wirkung.

# *Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen zwischen ATP und NKB bei intraarterieller Injektion*

Bei diesen Untersuchungen wurden 10 mg ATP in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung und 4 ml NKB jeweils innerhalb 3 Minuten intraarteriell (Arteria femoralis) injiziert.

Tabelle V gibt das Ergebnis dieser Untersuchungen wieder.

Tabelle V

| Patient | Injizierte Substanz | Ruheblutstrom (Mittelwert) ml/100 ml Gew./min | Max. wert währ. d. Inj. | Zunahme in ml | Zunahme in % |
|---------|---------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|---------------|--------------|
| M.      | NKB                 | 1,8                                           | 3,8                     | 2,0           | 111          |
|         | ATP                 |                                               | 15,0                    | 13,2          | 733          |
| M.      | NKB                 | 2,1                                           | 1,4                     | — 0,7         | — 34         |
|         | ATP                 |                                               | 10,3                    | 8,2           | 384          |
| T.      | NKB                 | 1,7                                           | 2,7                     | 1,0           | 59           |
|         | ATP                 |                                               | 22,3                    | 20,6          | 1210         |

## *Vergleichende Untersuchungen der Wirksamkeit von PaX und ATP*

Auch in dieser Untersuchungsreihe wurden ATP in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung und 4 ml PAX innerhalb 3 Minuten intraarteriell (Arteria femoralis) injiziert. Tabelle VI gibt das Ergebnis dieser vergleichenden Untersuchung wieder.

Tabelle VI

| Patient | Injizierte Substanz | Ruheblutstrom (Mittelwert) ml/100 ml Gew./min | Max. wert währ. d. Inj. | Zunahme in ml | Zunahme in % |
|---------|---------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|---------------|--------------|
| T.      | PAX                 | 1,7                                           | 5,0                     | 3,3           | 194          |
|         | ATP                 |                                               | 22,3                    | 20,6          | 1210         |
| M.      | PAX                 | 2,5                                           | 5,6                     | 3,1           | 124          |
|         | ATP                 |                                               | 16,3                    | 13,8          | 551          |
| M.      | PAX                 | 4,0                                           | 5,6                     | 1,6           | 40           |
|         | ATP                 |                                               | 12,1                    | 8,1           | 203          |
| M.      | PAX                 | 3,4                                           | 5,4                     | 2,0           | 59           |
|         | ATP                 |                                               | 12,1                    | 8,7           | 256          |
| M.      | PAX                 | 2,4                                           | 11,6                    | 9,2           | 383          |
|         | ATP                 |                                               | 13,0                    | 10,6          | 442          |
| B.      | PAX                 | 2,3                                           | 9,9                     | 7,6           | 330          |
|         | ATP                 |                                               | 11,6                    | 9,3           | 404          |
| M. A.   | PAX                 | 2,2                                           | 9,6                     | 7,4           | 336          |
|         | ATP                 |                                               | 28,0                    | 25,8          | 1170         |

## *Besprechung der Ergebnisse mit NKB und PAX*

Auf Grund der allerdings geringen Anzahl der Untersuchungen kann nur gesagt werden, daß NKB bei intraarterieller Injektion keine wesentliche vasodilatierende Wirkung hat. Zwei mäßigen Steigerungen steht eine ähnliche Verminderung des Stromvolumens während der Injektion gegenüber. Die im Vergleich in derselben Sitzung injizierte Adenosintriphosphorsäure konnte jeweils eine unverhältnismäßig stärkere Steigerung des Blutstromvolumens provozieren.

Die vasodilatierende Wirkung von PAX bei intraarterieller Anwendung ist wesentlich deutlicher als die von NKB. Sie erreicht allerdings bei weitem nicht die ATP-Wirkung. Nach unseren Untersuchungen macht sie bei der angewandten Dosierung nur etwa 30% der ATP-Wirkung aus.

Urografin und Adenosintriphosphorsäure haben, vorausgesetzt daß Urografin rasch intraarteriell injiziert wird, anscheinend gleiche maximale Effekte.

Tabelle VII gibt das Ergebnis einer solchen vergleichenden Untersuchung wieder.

Tabelle VII

| Patient | Injizierte Substanz | Ruheblutstrom (Mittelwert) ml/100 ml Gew./min | Max. wert währ. d. Inj. | Zunahme in ml | Zunahme in % |
|---------|---------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|---------------|--------------|
| L.      | Urografin           | 4,1                                           | 9,5                     | 5,4           | 132          |
|         | ATP                 |                                               | 9,5                     | 5,4           | 132          |

## *Ergebnisse mit intravenösen und intraarteriellen Injektionen von Heparin*

Intravenöse Injektion von 5000 I. E. innerhalb einer Minute veränderte das Blutstromvolumen in der Wade nicht wesentlich. Unbedeutenden Verminderungen stehen ebenso geringe Erhöhungen nach der Injektion gegenüber. Auch die Steigerung der Heparindosis auf 25 000 I. E. konnte das Blutstromvolumen in der Wade nicht beeinflussen. Nach dieser Injektion wurden 4% weniger Blutstromvolumen gemessen, also praktisch keine Veränderung.

Der Effekt intraarterieller Injektionen von 5000 I. E. war auch nicht ganz einheitlich. Geringen Steigerungen bis 28% stehen ebensolche Verminderungen entgegen. Daraus kann geschlossen werden, daß dem Heparin ein wesentlicher vasodilatierender Effekt nicht zukommt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind in Tabelle VIII zusammengefaßt.

Tabelle VIII

| Patient | Injizierte Substanz  | Ruheblutstrom<br>(Mittelwert)<br>ml/100 ml Gew./min | Max. wert<br>währ. d. Inj. | Zunahme<br>in ml | Zunahme<br>in % |
|---------|----------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|
| M.      | Hep.<br>5000 I. E.   |                                                     |                            |                  |                 |
|         | i. a.                | 2,3                                                 | 2,9                        | 0,6              | 26              |
|         | ATP                  |                                                     | 13,3                       | 11,0             | 480             |
| B.      | Hep.<br>5000 I. E.   |                                                     |                            |                  |                 |
|         | i. a.                | 3,8                                                 | 5,3                        | 1,5              | 28              |
|         | ATP                  |                                                     | 20,2                       | 16,4             | 430             |
| B.      | Hep.<br>5000 I. E.   |                                                     |                            |                  |                 |
|         | i. a.                | 2,8                                                 | 1,9                        | —0,9             | —32             |
| M.      | Hep.<br>5000 I. E.   |                                                     |                            |                  |                 |
|         | i. v.                | 2,2                                                 | 2,4                        | 0,2              | 9               |
| M.      | Hep.<br>5000 I. E.   |                                                     |                            |                  |                 |
|         | i. v.                | 2,0                                                 | 2,2                        | 0,2              | 10              |
| B.      | Hep.<br>5000 I. E.   |                                                     |                            |                  |                 |
|         | i. v.                | 3,5                                                 | 4,6                        | 1,1              | 31              |
|         | ATP                  |                                                     |                            |                  |                 |
|         | i. v.                |                                                     | 2,7                        | —0,8             | —22             |
| L.      | Hep.<br>25 000 I. E. |                                                     |                            |                  |                 |
|         | i. v.                | 2,5                                                 | 2,4                        | —0,1             | —4              |

### Zusammenfassung

Es wurden Untersuchungen über die Gefäßwirksamkeit folgender Substanzen durchgeführt:

Adenosintriphosphorsäure, Adenosindiphosphorsäure, Laevadenyl (Mischpräparat aus Adenosintriphosphorsäure, Adenosindiphosphorsäure und Adenosinmonophosphorsäure in 20%iger Fruktoselösung), zwei neue Organextrakte (PAX und NKB), Urografin und Heparin.

Es erweist sich, daß Adenosindiphosphorsäure 63% und Adenin nur 16% der Adenosintriphosphorsäure Wirkung auf die Gefäße haben.

Der Organextrakt NKB hat nur eine geringe gefäßaktive Wirkung, während der mit PAX bezeichnete Extrakt stärker vasodilatierend wirkt. Er erreicht aber nur etwa 30% des Adenosintriphosphorsäure-Effektes.

Urografin führt bei rascher intraarterieller Injektion zu einer maximalen Vasodilatation.

Heparin ist nur gering gefäßwirksam.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. H. Hess für die Überlassung des Themas und seine freundliche Beratung in allen Fragen.

## LITERATURÜBERSICHT

*Abramson, D. J.:*

American Heart J. 17, 18 (1939)

*Barcroft, H., Bock, K. D., Hensel, H. und Kitchen, A. H.:*

Die Muskeldurchblutung des Menschen bei indirekter Erwärmung und Abkühlung.  
Pflügers Arch. Physiol.  
216, 199 (1955)

*Drury, A. N. und A. v. Szent-Györgyi:*

The influence upon the heart of a substance present in heart muscle and other tissues.  
J. of Physiol. 68, 213 (1929)

*Grant, R. T. und Pearson R. S. B.:*

Blood circulation in human limb; observations on differences between proximal and distal parts and remarks on regulation of body temperature.  
Clin. Sc. 3, 119 (1938)

*Hess, H.:*

Eine Methode zur Messung des Bluteinstroms in die Extremitäten.  
Klin. Wochenschrift 32, 175 (1955)

*Hess, H.:*

Über die Wirkung vasodilatierender Maßnahmen auf den Bluteinstrom in die untere Extremität bei obliterierenden Gefäßerkrankungen. (I. Mitt.),  
Zschr. Klin. Med. 153, 35 (1955)  
(II. Mitt.) Zschr. Klin. Med. 154, 165 (1956)

*Hewlett, A. W. und van Zwaluwenburg:*

J. G. Heart 1, 87 (1909)

*Schoop, W.:*

Zum Verhalten der Muskeldurchblutung distal eines chronischen Arterienverschlusses.  
Klin. Wschr. 34, 1275 (1956)

## Lebenslauf

Am 26. April 1933 wurde ich, Roland Paloncy, in Oraschenie/Rumänien als Sohn des Dipl. Landwirts Hans Paloncy und seiner Ehefrau Elly, geb. Zachmann, geboren. Mein Vater starb 1944.

Durch die Flucht bedingt besuchte ich mehrere Schulen und machte das Abitur 1953 in der Oberrealschule in Weiden/Opf.

Das Medizinstudium an der Universität München beendete ich am 30. Mai 1960 mit dem Staatsexamen.



